

移植細胞採取部位は G-CSF 製剤で刺激後、末梢血から採取する点で異なる。移植細胞数に関しては、山口大学よりも 1 オーダーほどわれわれは多いが、CD34 陽性細胞数的にはあまり変わらないと考える。

われわれが経験した 3 例だが、平均年齢は 63 ± 10 歳、全例男性でアルコール性肝硬変が 1 例、残り 2 例が C 型肝硬変であった。Child-Pugh Score は全て C10 点、MELD スコアは平均 13 点。血清アルブミン値の平均は $1.95 \pm 0.3\text{g/dL}$ 、総ビリルビン値が $2.51 \pm 1.17\text{mg/dL}$ 、PT 値が $64 \pm 4.1\%$ 。腹水は 2 例に認めた。移植した CD34 陽性細胞数は平均 $2.58 \pm 0.68 \times 10^6$ cells/kg であった。

採取した CD34 陽性細胞で EPC の表面マーカーを FACS 解析したところ、CD31、CD133 は陽性、CD68、CD83 は陰性であった。

G-CSF 製剤投与による脾臓の腫大や脾破裂を起こす可能性が報告されていたため、脾臓径と白血球数の推移を見たが、脾臓への影響を心配せずに白血球数は 3 万前後まで増加し、投与中止により 3 日ほどで元の脾臓径、白血球数に戻ることを確認した。

3. 症例提示

64 歳の男性、腹水が貯留したアルコール性肝硬変症例。平成 17 年 10 月頃より腹水貯留が著明となり、近医を受診。利尿剤内服にてコントロールできていたが、平成 18 年 1 月頃から腹水コントロールが不良となり、週 1 回程度腹水持続排液（1 回に約 7L）を行っていた。平成 18 年 9 月に細胞移植目的で入院となった。

本例の入院時検査値だが、血小板数 15.5 万 / mm^3 、AST 40IU/L 、T.Bil 1.18mg/dL 、Alb 1.63g/

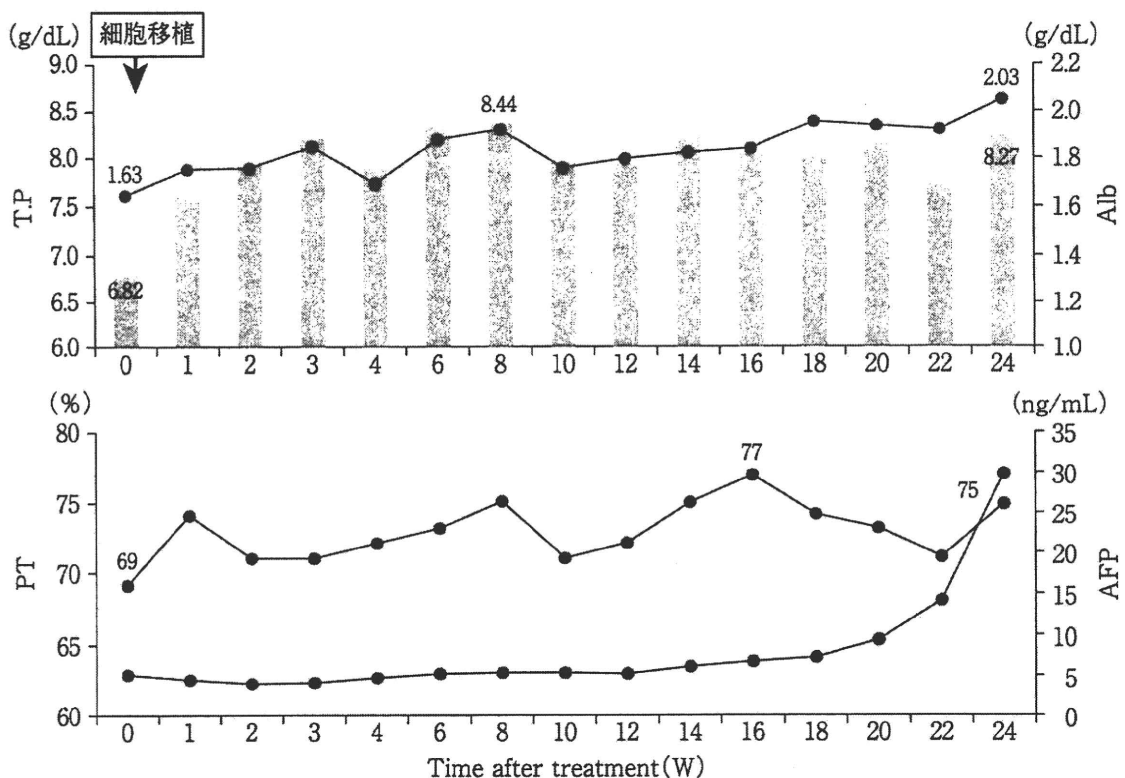


図4 総蛋白、アルブミン値、PT値、AFP値の推移

dL, BUN 61.8mg/dL, Crea 1.57 mg/dL, PT 69%, AFP 4ng/mL, AFP-L3 陰性 PIVKA- II 36mAU/mL. 本症例は HBc 抗体陽性で HBs 抗原は陰性, HCV 抗体は陰性であった.

入院時 1.63g/dL であったアルブミン値は 6 か月後には 2.03 g/dL まで上昇し, 総蛋白量も 8.27g/

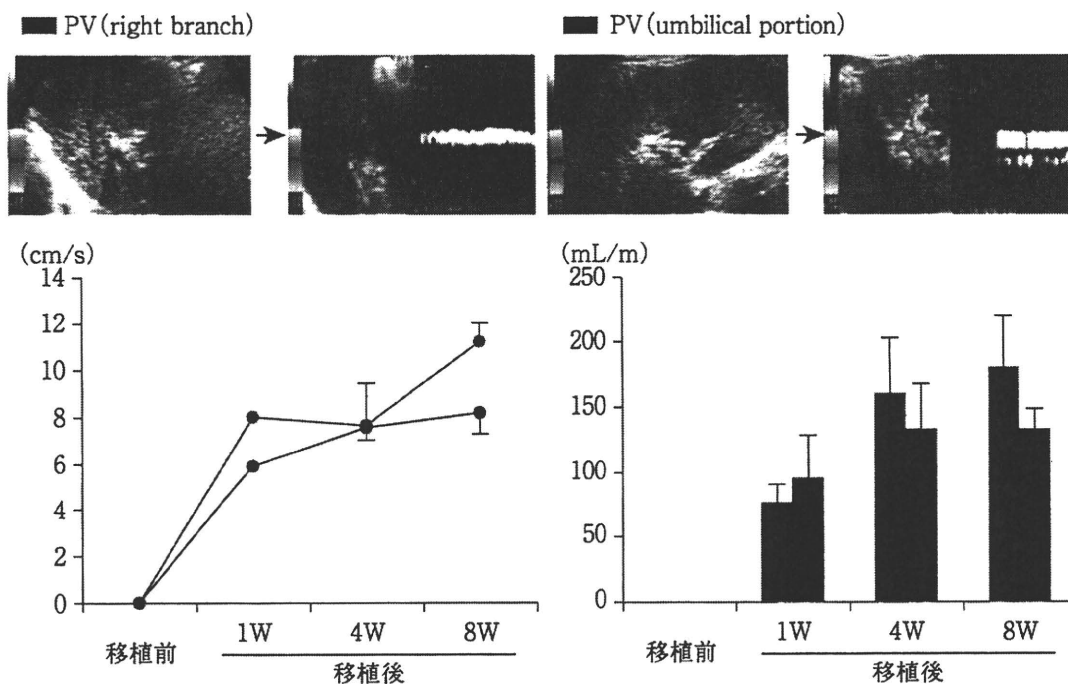


図5 門脈血流速・流量の推移

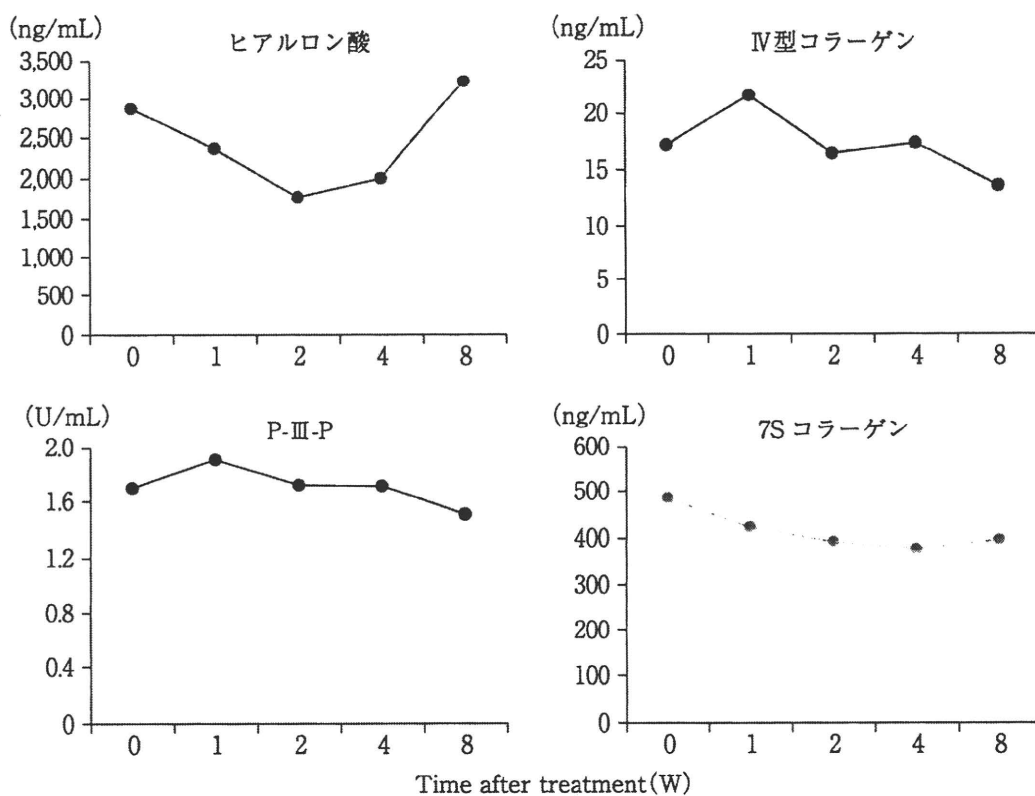


図6 肝線維化マーカーの推移

dLまで増加した。PT値は69%から6か月後には75%まで上昇した。また、AFP値は経過観察中陰性であったが治療後22週より上昇し、再生の反映とも思われたが、6か月後の画像評価により肝細胞癌のマーカーとしての上昇であったことがわかり、治療後10か月後に肝不全で死亡した(図4)。AFP最終値は680ng/mL、PIVKA-IIは10600mAU/mLであった。本症例では肝静脈圧較差も検討したが、移植14週後でもまだ上昇がみられた。

ドップラーエコーにて門脈血流速・流量を測定すると、EPC移植により門脈血流速・流量共に増加した(図5)。血清学的肝線維化マーカーはヒアルロン酸を除き全て低下傾向を示した(図6)。

まとめ

肝予備能の指標とされるChild-Pugh Scoreスコア、MELDスコアは改善傾向を示した。総蛋白、血清アルブミン値、PT値は上昇を示すとともに腹水量の減量を可能にした。また、細胞移植後の門脈血流の増加を確認した。さらに、血清学的肝線維化マーカーも低下傾向を示した。

現時点で治療後の大きなトラブルとして、肝細胞癌の発生を1例に認めた。今回の細胞移植との直接的な関係、つまり肝発癌の可能性については完全には否定できないが、肝細胞癌が発生する可能性もあることを念頭におき、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

最後にEPCを用いた臨床応用の課題として、今回われわれは末梢血単核球細胞移植を行ったが、EPC分画はそのうちの約1%と非常に微量である。できればこれを体外で増幅したいと考えているが、現在は動物の血清を使っているため、今後効率的に増幅できる無血清培養系の開発が必要である。もちろん、さらなる臨床応用の拡大には発癌への対策が急務と考えている。

[参考文献]

1. Nakamura T et al. Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model. *Gastroenterology* 133: 91-107, 2007.
2. Taniguchi E et al. Endothelial Progenitor Cell Transplantation Improves the Survival Following Liver Injury in Mice. *Gastroenterology* 130: S21-31, 2006.
3. Ueno T et al. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis. *Med Mol Morphol* 39:16-21, 2006.
4. Kallis YN et al. Bone marrow stem cells and liver disease. *Gut* 56: 716-724, 2007.
5. Gordon MY et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulation factor. *Stem Cells* 24: 1822-1830, 2006.
6. Am Esch et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: A novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells* 23: 463-70, 2005.
7. Terai S et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 24: 2292-2298, 2006.
8. Gaia S et al. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *Journal of Hepatology* 45: 13-19, 2006.

Q 6

最近、口内炎がよく出来ます。肝臓が悪いことと関係があるのでしょうか？

患者背景 55歳 男性 AST 55 IU/L, ALT 85 IU/L, HCV 抗体 (+)

A

C型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染者の方には、治りにくい口内炎が出来ることがよくあります。扁平苔癬^{へんぺいたいせん}という名前の病気で、長い間炎症が続き、自然に治ることはほとんどありません。無症状のこともあります。食事の際に口の中の粘膜が“しみる”というのが特徴的な症状です。扁平苔癬は、やがて口腔癌 (口の中の癌) に変化することもありますので、必ず専門医での診察が必要となります。なお、C型慢性肝炎で扁平苔癬を合併している方が、インターフェロン治療を受ける場合は、扁平苔癬が悪化しインターフェロン治療が行えない場合があります。したがって、インターフェロン治療を受ける予定の方は、口の中に自覚症状がなくても専門医での診察を受けておくようにしましょう。

Answer の Point

key words 肝外病変, 口内炎

1. 肝外病変とは

HCV は、肝障害のみならず種々の臓器障害の原因にもなっていることが明らかにされている。HCV は肝臓以外の疾患を引き起こし (肝外病変と呼ぶ)、その代表的な疾患としてクリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、シェーグレン症候群、悪性リンパ腫、筋炎、心筋障害、扁平苔癬、口腔癌、糖尿病、間質性肺炎、モーレン角膜潰瘍、関節リウマチ、慢性甲状腺炎等がある。HCV キャリア (HCV 持続感染者) が少なくとも1つ以上の肝外病変を有する率は、retrospective study では74% (1,202/1,604人)、prospective study では38% (122/321人) と報告されている。

肝外病変についての知識は医療従事者の中でも必ずしも十分に認識されているとはいえず、また引き起こされる病態も多岐にわたるため、臓器別診療体制の傾向が強い医療施設では、各診療科間の十分な連携のもとでHCV キャリアの経過観察が必要である。

2. 扁平苔癬とHCV

慢性の角化異常を伴う炎症性疾患である扁平苔癬 (図6-1) とHCV感染に関する報告は多数認められる (表6-1)。その感染率に差があるのは、各国でのHCV感染率の地域差、人種あるいは研究対象の選択の差等に影響していると考えられる。扁平苔癬の発症には、肝疾患の程度やウイルス側因子 (HCV RNA量やHCV genotype) は関与しない。皮膚あるいは口腔粘膜上皮内において、HCV増殖が証明され (*in situ* hybridization法あるいはRT-PCR法)、HCV特異的なT細胞の関与が証明されている。

■ 症 状

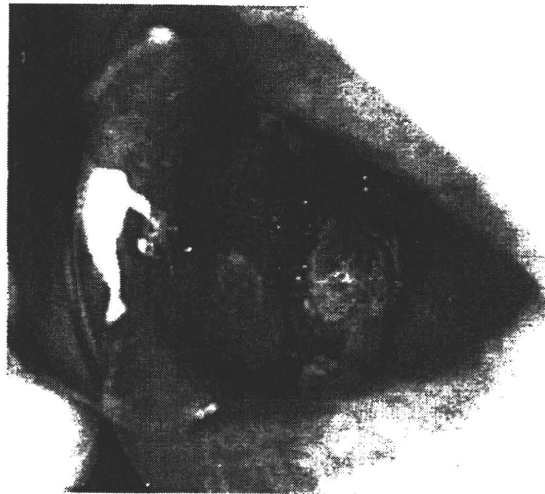


図 6-1 右頬粘膜の扁平苔癬

表 6-1 扁平苔癬患者における HCV 感染率

国	報告者	報告年	対象人数 (口腔扁平苔癬のみ / 皮膚扁平苔癬のみ / 口腔皮膚扁平苔癬)	LP 患者		
				HCV 抗体陽性率 (%)	HCV RNA 陽性率 (%)	コントロール HCV 抗体陽性率 (%)
日本	Nagao et al.	1995	45 (45/0/0)	62	60	コントロールなし
	Tanei et al.	1995	45 (28/8/9)	37.8	未施行	6.7% (3 of 45)
イタリア	Divano et al.	1992	46 (0/46/0)	32.6	未施行	コントロールなし
	Rebora et al.	1992	50 (50/0/0) (group 1 : without CLD)	4	未施行	コントロールなし
		29 (29/0/0) (group 2 : with CLD)	65	未施行	コントロールなし	
		46 (46/0/0) (group 3 : with or without CLD)	24	未施行	コントロールなし	
Gandolfo et al.	1994	105 (105/0/0)	9.5	未施行	コントロールなし	
	Carrozo et al.	1996	70 (70/0/0)	27.1	21.4	4.3% (3 of 70)
	Mignogna et al.	1998	263 (263/0/0)	28.8	未施行	3% (3 of 100)
	Mignogna et al.	2002	600 (600/0/0)	27.5	未施行	コントロールなし
スペイン	Bagan et al.	1994	187 (187/0/0)	15	未施行	コントロールなし
	Sanchez-Perez et al.	1996	78 (22/22/34)	20	16.7	2.4% (2 of 82)
	Bagan et al.	1998	100 (100/0/0)	23	未施行	5% (5 of 100)
フランス	Cribier et al.	1994	52 (4/48/0)	3.8	未施行	2.6% (3 of 112)
	Dupin et al.	1997	102 (102/0/0)	4.9	未施行	4.5% (14 of 306)
	Dupond et al.	1998	28 (28/0/0)	28.6	17.9	コントロールなし
イギリス	Ingafou et al.	1998	55 (55/0/0)	0	未施行	0% (0 of 110)
	Tucker et al.	1999	45 (13/32/0)	0	0	3.1% (1 of 32)
スコットランド	Roy et al.	2000	6 (6/0/0)	0	0	コントロールなし
USA	Bellman et al.	1995	30 (0/30/0)	23	16.7	4.8% (2 of 41)
	Chuang et al.	1999	22 (0/22/0)	55	未施行	25% (10 of 40) (control 1) 0.17% (255 of 149,756) (control 2)
Beaird et al.	2001	24 (0/24/0)	17	未施行	5% (1 of 20)	
	Chainai-Wu et al.	2001	31 (31/0/0)	45	未施行	コントロールなし
	Eisen	2002	195 (195/0/0)	0	未施行	コントロールなし
ドイツ	Imhof et al.	1997	84 (22/62/0)	16	14	1.1% (1 of 87)
	Grote et al.	1998	24 (24/0/0)	4.2	未施行	コントロールなし
オランダ	van der Meij et al.	2000	55 (55/0/0)	0	未施行	コントロールなし
トルコ	Ilter et al.	1998	75 (0/75/0)	0	未施行	0% (0 of 75)
	Kirtak et al.	2000	73 (27/46/0)	6.8	未施行	1.36% (1 of 73)
	Erkek et al.	2001	54 (0/54/0)	12.9	9.3	3.7% (2 of 54)
ネパール	Garg et al.	2002	64 (14/35/15)	0	未施行	0% (不明)
ナイジェリア	Daramola et al.	2002	57 (0/55/2)*	15.8	未施行	25% (6 of 24) (control A) 0% (0 of 24) (control B)
ブラジル	Figueiredo et al.	2002	68 (63/0/5)	8.8	未施行	0.6% (6 of 898)

CLD : 慢性肝疾患, control 1 : 乾癬, control 2 : ボランティア供血者, control A : 扁平苔癬以外の皮膚疾患, control B : 正常, *著者が Dr. Daramola に問い合わせた (Nagao et al. J Gastroenterol Hepatol 2004 : 19 : 1101-1113)

一方、HCV 関連の肝外病変に対する治療として、インターフェロンやリバビリンによる治療効果が確認されている。現在までに、効果の認められた疾患として、膜性増殖性糸球体腎炎、クリオグロブリン血症、悪性リンパ腫、晩発性皮膚ポルフィリン症、扁平苔癬、モーレン角膜潰瘍等がある。難治性の HCV 関連の膜性増殖性糸球体腎炎やクリオグロブリン血症に対しては、インターフェロンならびにリバビリン併用療法が有効な治療法であると考えられ、期待される治療であるともいえる。

しかしながら、必ずしも肝外病変に対するインターフェロン治療が有効な治療とはいえず、逆に肝外症状が悪化し、インターフェロン治療を中止せざるをえないケースも存在することやインターフェロンを中止すると再発することが問題視されている。特にびらん型の口腔扁平苔癬を合併する C 型慢性肝炎例に、インターフェロン治療を行うと皮膚や口腔病変が増悪する傾向があり、インターフェロン投与はきわめて慎重に行うことが肝要である。したがって、肝外病変に対するインターフェロン治療には注意が必要である。C 型肝炎に対するインターフェロン治療前には、全身のスクリーニングと専門医への紹介を怠ってはならない。

口腔粘膜病変は、口腔外科専門医による治療を推奨する。口腔外科専門医のいる施設は、社団法人日本口腔外科学会のホームページ (<http://www.jsoms.or.jp/public/index.htm>) で閲覧することができる。ただし、口腔外科専門医であっても HCV と扁平苔癬について精通しているとは限らない。

〈長尾由実子・佐田 通夫〉

Q
58

キャリアの血液に触れたのですが、どのように対処したらよいのでしょうか？

患者背景 キャリアの家族

A

B型肝炎ウイルス（HBV）に汚染した場合の積極的な感染予防策として、高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン（HBIG）と HBV のワクチンがあります。しかし現在、C型肝炎ウイルス（HCV）感染予防のためのワクチンはありません。HCV を含む血液に触れた方は、まず接触直後に HCV 抗体検査と肝機能検査を受け、その後 1 週間後、2 週間後の 2 回を目安として HCV RNA 定性検査を受けながら、約 6 か月間経過をみます。万一感染したことがわかったときには、インターフェロンを投与することによりウイルス駆除が可能であり、慢性化を防止できることがわかっています。

なお、肝炎ウイルスの感染を避けるためには、感染している人の血液になるべく触れないことが大切です。①歯ブラシ、カミソリ等を他人と共用しない、②ほかの人の血液に触るときは、ゴム手袋を着ける、③注射器や注射針を共用して、覚醒剤や麻薬等の注射をしない、④口うつしで乳幼児に食べ物を与えない、⑤入れ墨やピアスをするときには、清潔な器具であることを必ず確かめる、⑥よく知らない相手との性行為にはコンドームを使用するといったことを守りましょう。

また、現在日本で行われている医療行為（歯科医療を含む）で、肝炎ウイルスに感染する可能性はまれと考えられています。また、理髪店においてもカミソリを共用しなければ、感染することはまれです。しかし、長期間にわたって血液透析を受けている方では、施設内での感染が発生しており、医療機関における感染予防が重要な問題となっています。

Answer の Point

key words キャリア, 感染予防

1. 感染予防

HBV も HCV も日常生活（食事や入浴）で感染することはないが、血液による汚染を介して感染する。HBV の感染予防対策としては、2 つの方法が存在する。

a. 高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン（HBIG）の投与

HBV に対して免疫を持たない人が、HBV を含む血液に汚染した場合には（汚染血液による針刺し事故、汚染血液による縫合針による誤刺、垂直感染予防時）、48 時間以内に HBIG を投与し、必要に応じて HBs ワクチン接種を併用する。

b. HBs ワクチンの接種

ワクチンの接種対象は、HBV キャリア妊婦からの出生児、血液に触れる機会の多い HBV キャリアの家族や医療従事者等である。HBs ワクチンによる HBs 抗体獲得率は約 90%以上に及ぶ。

一方、HCV感染を予防するワクチンは存在しないため、HCVキャリアの血液に汚染した場合は、下記の要領で検査を行いながら、約半年間の経過観察を実施する。まず接触直後のHCV抗体検査とトランスアミナーゼのチェックを行い、その後1週間後、2週間後の2回を目安としてHCV RNA定性検査を行う。万一HCVに感染していれば、インターフェロン治療によりウイルス駆除が可能であり、慢性化を防止することができる。

現在日本で行われている医療行為（歯科医療を含む）でHBVやHCVに感染する可能性はまれと考えられているが、血液透析を介した感染の発生が確認されており、医療機関における感染予防は重要な問題となっている。キャリアに対する生活指導として、①歯ブラシ、カミソリ等を他人と共用しない、②ほかの人の血液に触るときは、ゴム手袋を着ける、③注射器や注射針を共用して、覚醒剤や麻薬等の注射をしない、④口うつしで乳幼児に食べ物を与えない、⑤入れ墨やピアスをするときは、清潔な器具であることを必ず確かめる、⑥よく知らない相手との性行為にはコンドームを使用する、⑦献血はしない等の注意が必要である。

2. 透析医療施設におけるHCV感染

世界の国々と日本の透析施設の統計調査結果を対比すると、日本のHCV抗体陽性率は19.5%であり、スペインの22%、イタリアの22.1%に次いで第3位に、HCV抗体陽転率については年率3.6%であり、イタリアの3.9%に次いで第2位に位置している。透析患者集団におけるHCVキャリア率は、年齢ではなく透析期間によって規定されること、特に透析期間が20年以上の患者集団では40%以上の高いキャリア率を示すことが明らかにされている。この現象は、エリスロポエチンの導入（1990年）、輸血用血液のHCV抗体検査の導入（1989年11月）以前に透析を開始していることと関連すると考えられている。

現在、「透析施設内におけるHCV感染防止のための指針」が作成されており、ある研究グループは、施設の環境整備、スタッフの教育訓練といったHCV感染防止のための介入によってHCV感染の新規発生がゼロになることを確認している。

3. 歯科治療とHCV

平成14年度の厚生労働省の肝炎研究班「C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班」によると、全国調査に基づくC型急性肝炎の感染経路および治療に関する研究報告の中で、その感染ルートとして医原性感染の可能性が30%（33/109名）を占めていると報告している。この33名の中で感染ルートを詳細に解明できた症例は存在しないが、感染ルートの内訳として外科手術34%、輸血15%、静脈注射12%、観血手技9%、内視鏡検査9%、歯科治療9%、透析3%、詳細不明9%であったとされている。歯牙を切削する高速回転の器具は、唾液や血液を周囲にまき散らすことが多く、医療従事者自身が感染に留意するだけでなく、交叉感染が起きないように留意することも非常に重要である。しかし、平成15年1～2月に実施された日本歯科医師会員の無作為抽出法による全国アンケート調査では、歯科治療時に患者ごとに手袋を交換する歯科医師は、24.6%（87/361名）にすぎない。

平成16年度の厚生労働省の研究班「歯科診療におけるB型及びC型肝炎防止体制の確立に関する研究」では、「歯科診療における院内感染対策CDCガイドライン」（永末書店）として刊行され、

■ 予 防

流布されている。しかし、消毒や滅菌に対する知識や感染予防対策は、必ずしも十分に普及しているわけではなく、学生と歯科医師を対象に生涯教育を目指した院内感染対策の教育が必要である。昨今、スタンダードプレコーションの実施が重要視されているが、一般歯科診療所における院内対策のための保険点数は認められていない。患者が安心して治療を受けられるためにも、院内感染対策として国が十分な措置を講じる必要がある。

〈長尾由実子・佐田 通夫〉

☑ コラム

きずの深さと感染率－ HIV 感染症の場合－

どの程度の量の血液をどの程度の深さの傷に入ったかについては、米国で、B型、C型肝炎と同じ血液感染症である HIV 汚染事故について報告されている。

HIV 感染、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスによる針刺し事故を推測していただきたい。(Q19のAのPOINT参照)

表 1 経皮曝露を受けた医療従事者の HIV 感染

リスク要因	感染率 (P < 0.01)
深在性創傷	16.1
曝露器具の血液の量が多い	5.2
動静脈に直接刺した針への曝露	5.1
患者が AIDS 末期症例 (ウイルス量が多い)	6.4

(MMWR 44 : 929, 1995)

表 2 HIV 感染血液による職業上の曝露による HIV 感染のリスク

経皮曝露後	0.3%
粘膜曝露後	0.09%

<http://aidsinfo.nih.gov>

<http://www.aidsetc.org>

〈宜保 行雄〉

Q
8

シカやイノシシの生肉を食べると肝炎になるという記事を読みました。好物なのですが肝炎にかからぬようにワクチンを打っていただけますか？

A

シカやイノシシの生肉を食べたことによる E 型肝炎の感染事例が発生しています。残念ながら、いまだ E 型肝炎ウイルスに対するワクチンは開発されていません。

しかし、以下の点に注意することで感染は予防可能です。特に高齢者や妊婦の方は十分に注意を払って下さい。



- ① 野生動物の肉や豚レバーなどの食品は、十分に加熱してから食べる。
- ② 生肉に使用した箸と焼いた肉を食べる箸は使い分ける。
- ③ 箸、まな板などの調理器具は、使用后、十分に洗浄・加熱により消毒する。

Answer の Point

key words 生肉, E 型肝炎, ワクチン

1. E 型肝炎ウイルスの分布と感染経路

E 型肝炎は、従来、東南アジアなどの流行地域における、E 型肝炎ウイルスに汚染された食品や飲料水摂取による輸入感染症と考えられていた。しかし、近年、野生のシカやイノシシの肉、また飼育されたブタ肝臓の生食による E 型肝炎発症が報告され、人獣共通感染症との見方が強まっている。また、ヒトからヒトへの飛沫感染は報告されていないが、ウイルス血症をおこしている血液を介した感染の報告もある。

2. E 型肝炎の症状

E 型肝炎は、約 6 週間の潜伏期間の後、急性肝炎を起こし、多くは治癒するが、まれに劇症化することがある。特に、妊婦へ感染した場合は約 20% が劇症化するという報告もある。高齢者は劇症化しやすいばかりでなく、他疾患を合併していることが多い。このようなことから妊婦および高齢者には予防を厳重に行う必要がある。

3. E 型肝炎の予防

ワクチンはまだ開発されていない。しかしながら、主にウイルスに汚染された飲料水や食品の経口摂取により感染するため、清潔な調理器具を用いることや、飲料水や食肉を十分に加熱することが予

防に有効である。また、生肉に使用した箸と焼いた肉を食べる箸を使い分けることも重要である。

昨今のグルメブームから、素材のうまみを生かすため、十分な加熱処理がなされていない鳥獣肉が食卓に供される場面も増え、E型肝炎ウイルスへの感染の機会も増えてきている。原因不明の急性肝炎をみた場合、E型肝炎を念頭に置くことが必要である。

文 献

- 1) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet 2003 Aug 2 : 362 (9381) : 371-373.
- 2) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. J Gen Virol 2003 Sep : 84 (Pt 9) : 2351-2357.
- 3) 厚生労働省 食肉を介する E 型肝炎ウイルス感染事例について (E 型肝炎 Q & A)
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0819-2.html>

〈川口 巧・佐田 通夫〉

☑ コラム

E型肝炎の今と昔

従来、E型肝炎の大部分は、開発途上国への旅行者に感染例が多かったことから「輸入感染症」として認識されてきた。しかしながら、2003年8月にTeiらの報告により、野生シカの生肉摂取によるE型肝炎の事例は、E型肝炎患者から検出されたE型肝炎ウイルスとシカ肉から検出されたE型肝炎ウイルスの遺伝子配列が一致することが示され、生肉の摂食よりE型急性肝炎を発症するといった新たな感染経路が明らかにされた。

また、シカのほか、イノシシの生肉、ブタ肝臓の生食によるE型肝炎発症の報告があるだけでなく、ウシ、ヒツジ、ヤギ、マウス、ラット、ネコ、イヌなどの哺乳類のみならず、鳥類にもHEV抗体が検出されており、多くの動物に感染が広く成立していることも明らかにされた。

自然界におけるE型肝炎ウイルスの感染のサイクルは不明であるが、前述のように、①生肉の摂食よりE型急性肝炎を発症すること、②多くの動物にE型肝炎ウイルスの感染が広く成立していることより、本疾患は現在「人獣共通感染症」ととらえられつつある。なお、ハム・ソーセージ類については、一定温度および時間の加熱が食品衛生法で定められており、これによってE型肝炎ウイルスの感染力は失活する。安心して食べていただきたい。

〈川口 巧〉

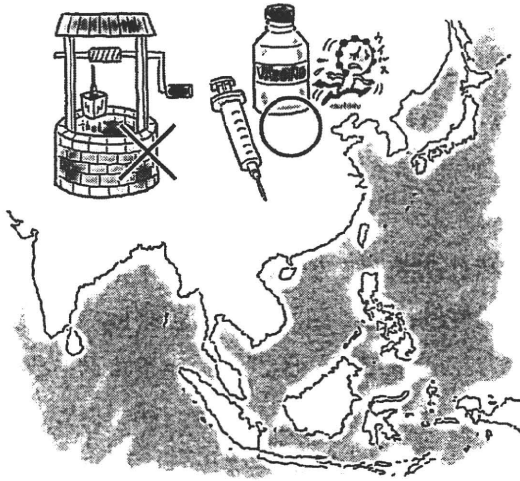
Q 56

海外旅行に行くのですが、ウイルス性肝炎の予防接種は必要ですか？

患者背景 20歳 男性 インドに旅行予定

A

旅行先の国や地域、自身の健康状態などにより必要な予防接種は異なります。今回、旅行予定のインドではA型肝炎の発生や流行がみられます。A型肝炎ウイルスは、生の食物や水を介して口から侵入するので感染の機会が多いウイルスです。また、わが国の50歳以下の方はこれまでにA型肝炎ウイルスに感染したことがない場合が多いことから、予防接種が勧められます。



インドではB型肝炎の発症や流行もみられますが、B型肝炎ウイルスは血液や体液が主な感染経路であり、一般的には性行為に注意することで予防可能です。このため、検疫所ではB型肝炎ワクチンの接種は行っておらず、必要な場合には医療機関にて予防接種を行うことになります。

その他、E型肝炎ウイルスも発症や流行がみられますが、E型肝炎の予防ワクチンはありません。十分に加熱された食品を食べ、生水や生肉を食べなければ、まず感染する危険はありません。

Answer の Point

key words 海外旅行, 予防接種

海外渡航者に対し、渡航先、渡航期間や既往歴などから適切な予防接種を受けるよう勧めなくてはならない。現在、肝炎ウイルスに関しては、A型肝炎とB型肝炎に対する予防接種が行われている。接種前には効果および副作用を十分に説明し、同意の上で接種しなくてはならない。

1. A型肝炎の予防接種

A型肝炎の予防接種には、凍結乾燥不活性化ワクチンを接種する方法*¹と、ヒト免疫グロブリン*²を用いて感染を予防する方法とがある。A型肝炎ワクチンの対象者はA型肝炎に罹患したことがない人であるため、ワクチン接種前にHAV抗体*³を測定し、ワクチン接種の必要性を検討する必要がある。わが国では50歳以下の人ほとんどが抗体陰性である。ワクチン接種により抗体がつくられるため、長期にわたって感染を予防しえるが、ワクチンを2～4週間隔で2回接種する必要

■ 予 防

があるため、出発4週間より予防接種を行わなくてはならない。また、6か月以上滞在する場合には、渡航先で6か月後に1度追加接種する必要がある。3回接種により少なくとも約5年間以上は予防効果が持続する。出発まで4週間未満の場合には、免疫グロブリンによる予防を行う。免疫グロブリンはHAV抗体自体を投与するため、1回の投与で免疫力を得ることが可能であるが、効果は約3か月で消失する。

2. B型肝炎の予防接種

B型肝炎の予防接種には遺伝子組換え型B型肝炎ワクチン*⁴が用いられ、医師、看護師、B型肝炎ウイルスキャリアの妊婦から生まれた児などのハイリスク群に使用するのが一般的である。一般の旅行者であれば、現地での性行為に注意することで予防可能であるため、検疫所ではB型肝炎ワクチン接種は行っていない。現地住民との性的接触、血液や血液製剤に関与することが予想される旅行者には予防接種が勧められる。ワクチン接種が必要と判断される場合には、B型肝炎ウイルスへの感染既往を検査し*⁵、医療機関にて予防接種を行うことになる。B型肝炎ワクチンの予防接種は、出発前に4週間隔で2回、ワクチン接種を受けて出国し、渡航先で6か月後の第3回目のワクチン接種を受けるよう指導する。3回接種した後の免疫持続期間は約5年間である。ただし、抗体が陽転しない場合が5%ほどあり（低応答群）、追加接種を繰り返しても陽転化しない。

3. 旅行と赴任の場合の違い

A型肝炎は、短期滞在の旅行でも罹患頻度が高いため、滞在期間にかかわらずワクチン接種が勧められる。一方、B型肝炎は、短期滞在の旅行では渡航先での性的接触、血液や血液製剤接触に十分注意を払えば感染は予防できるため、必ずしも接種の必要はない。ただし、B型肝炎ウイルスは感染力が強く、赴任などの長期滞在の場合にはワクチン接種を勧めるほうがよい。これは、病気の際の治療処置や日常生活（理髪店など）での感染を避けるためである。また、渡航先によっては小児期にB型肝炎ワクチンの定期接種をしている地域もあり、留学などの際に接種を要求されることがある。

渡航先によっては、入国時に予防接種の接種済み証明書が必要となる場合がある。また、渡航先で流行中の病気に感染しないために、出発前に確認しておく必要がある。以下に海外渡航時の感染症情報入手先を示すので参考にされたい。

表 56-1 途上国1か月間滞在中で海外渡航者が各種感染症に罹患する頻度

A型肝炎	0.3%	狂犬病を疑う動物の咬傷	0.1～0.2%
B型肝炎	0.09%	腸チフス	0.03%
旅行者下痢症	30～80%	HIV感染症	0.01%
マラリア（西アフリカ）	2～3%	コレラ	0.003%
呼吸器感染症	1～2%	ポリオ	0.00007%
淋病	0.2%	流行性髄膜炎	0.00007%

（国立感染症研究所 感染症情報センター 海外勤務健康管理センター 濱田篤郎 海外渡航者への対応（トラベラーズワクチンの実際）

<http://idsc.nih.go.jp/training/14kanri/hiro4.htm>

厚生労働省検疫所	http://www.forth.go.jp
海外勤務健康管理センター	http://www.johac.rofuku.go.jp
国立感染症研究所	http://www.idsc.nih.go.jp
厚生労働省検疫所	http://www.forth.go.jp
外務省・渡航関連情報	http://www.mofa.go.jp/mofaj/toko

文 献

- 1) 長尾由実子, 佐田通夫: A型肝炎. 専門医のための消化器病学, 小俣政男, 千葉勉監修, 白鳥康史, 下瀬川徹, 他 編, 314-320, 医学書院, 2005

〈川口 巧・佐田 通夫〉

*編者注

- *1 A型肝炎ワクチンは自費で1回7,000～11,000円である.
- *2 免疫グロブリンも自費で2.5gで20,000～35,000円, 5gで60,000～70,000円である.
- *3 HA抗体測定も自費で1,500～3,000円である.
- *4 B型肝炎ワクチンは自費で1回5,000～10,000円である.
- *5 B型肝炎に関する検査, ここではHBs抗体検査であるが, 自費で2,000～5,000円である.



ウイルス性肝炎のワクチンはないのですか？

A

肝炎ウイルスには、A型、B型、C型、D型、E型がありますが、その予防にワクチンが実用化されているのは、A型肝炎ウイルスとB型肝炎ウイルスのみです。残念ながら、慢性肝炎の原因の8割を占めるC型肝炎ウイルスに対するワクチンは、現在確立されたものではありません。しかし、C型肝炎ウイルスは血液や体液を介して感染するため、それら感染経路に十分注意を払うことにより感染予防は可能です。また、C型肝炎ウイルスの感染力は弱く、日常生活において感染する可能性はまれといえます。

D型肝炎ウイルスおよびE型肝炎ウイルスに対するワクチンもありませんが、D型肝炎ウイルスはB型肝炎ウイルスのワクチン接種により、E型肝炎は野生動物（シカ、イノシシ）やブタの生肉の摂取を避けることでそれぞれ予防が可能です。

Answer の Point

key word 肝炎ワクチン

1. 実用化されているA型およびB型肝炎ワクチン

現在、A型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルスに対するワクチンは実用化され、感染予防に大きく貢献している。また、わが国におけるウイルス性肝疾患の主な要因であるC型肝炎ウイルスについても、1989年11月に全国の日本赤十字血液センターにおいてC型肝炎ウイルス感染予防のための検査が導入されたことなど多くの取り組みがなされている。しかしながら、わが国のC型肝炎ウイルスの感染者は約200万人と推定され、その感染者の多さから今や第2の国民病ともいわれるだけでなく、長い潜伏期間を経て、肝硬変や肝臓に高い確率で進行するため、新たな治療法の開発が急務とされている。

2. C型肝炎ワクチン開発状況

平成14年度より久留米大学免疫学講座、内科学講座 消化器内科部門、株式会社久留米リサーチパークおよび株式会社グリーンペプチドの共同研究によりC型慢性肝炎患者への新規治療用ペプチドワクチン開発が開始されている。

これまでにインターフェロン・リバビリン併用療法に無効であったC型慢性肝炎18例に対しペプチドワクチン単独療法を行っている。ペプチドワクチン投与による重篤な副作用はこれまでに認めず、ペプチドワクチン投与を行った大部分の症例に液性免疫の軽度増強が確認されたが、細胞性免疫増強は約30%の症例にとどまった。ペプチドワクチン12回以内投与の約50%の症例にウイルス量の減少を認めたものの、それらの症例において、ペプチドワクチンを継続投与した場合、ほぼ全例におい

てウイルス量が変動する現象が認められている。ワクチン単独によるウイルス消失は現在のところ認められていない。また、基礎的研究より、C型肝炎ウイルス NS5A 領域の 2132-2142 番目に相当するペプチドは免疫賦活作用を有することが明らかとなり、新たなペプチドワクチンとして期待されている²⁾。

現在、上記臨床研究にてペプチドワクチンの安全性、免疫賦活作用、およびウイルス減少や安定化が確認された症例の中で、ペプチドワクチンとインターフェロン併用を希望する症例に対してペグインターフェロンとの併用投与を実施しており、液性免疫および細胞性免疫増強が約 80%の症例において認められている。今後、ペプチドワクチンとインターフェロンを併用することでインターフェロンの持つ抗ウイルス作用とペプチドワクチンによる免疫賦活作用が相加的に作用し、ウイルス排除率が上昇することが期待される。

文献

- 1) Tamura M, Yamada A, Takao Y, Matsueda S, Komatsu N, Yutani S, Ide T, Sata M, Itoh K : Identification of hepatitis C virus 1b-derived peptides recognized by both cellular and humoral immune systems in HCV1b (+) HLA-A24 (+) patients. Hepatol Res 2005 Aug 8.
- 2) Takao Y, Yamada A, Yutani S, Takedatsu H, Ono T, Etoh K, Wang Y, Suzuki S, Ide T, Shimotohno K, Sata M, Itoh K. Identification of new immunogenic peptides in conserved regions of hepatitis C virus (HCV) 1b with the potentiality to generate cytotoxic T lymphocytes in HCV1b (+) HLA-A24 (+) patients. Hepatol Res. 2007 ; 37 : 186-95

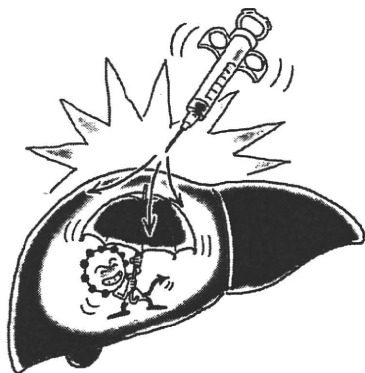
〈川口 巧・佐田 通夫〉

✓ コラム

C型肝炎ワクチン開発が進まない訳

「ワクチン」とは、病気の原因ウイルスを不活化したものや遺伝子組換えにより人工的に作り出されたウイルスの一部分などを体内に注入し、体が抗体を作ることにより、免疫応答を介してウイルスの感染を予防するものである。つまり、ワクチンが予防効果を発揮するには、①接種したワクチンと同じウイルスであること、②免疫応答が起こることの2つの条件が必要となる。

一方、C型肝炎ウイルスはRNAウイルスであり、変異しやすいウイルスであることが知られている。



つまり、ワクチン投与により抗体が作られても、ウイルス自身に変異するため、抗体からの攻撃を逃れることが可能なのである。また、近年の分子生物学的手法の発達により、C型肝炎ウイルスは免疫応答を回避し、感染を持続させる分子機構を有することが明らかにされた。

このように、C型肝炎ウイルスは接種したワクチンと異なるウイルスに変わるだけでなく、免疫応答を回避する仕組みを併せ持つためワクチン開発が進まないのである。

〈川口 巧〉

Received: 2009.12.21
Accepted: 2010.07.07
Published: 2011.02.01

Authors' Contribution:

- A** Study Design
- B** Data Collection
- C** Statistical Analysis
- D** Data Interpretation
- E** Manuscript Preparation
- F** Literature Search
- G** Funds Collection

The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area

Naota Taura^{1ABCD EFG}, Nobuyoshi Fukushima^{2ABCD EFG}, Hiroshi Yatsuhashi^{1ABCD EFG}, Yuko Takami^{3ABCD EFG}, Masataka Seike^{4ABCD EFG}, Hiroshi Watanabe^{5ABCD EFG}, Toshihiko Mizuta^{6ABCD EFG}, Yutaka Sasaki^{7ABCD EFG}, Kenji Nagata^{8ABCD EFG}, Akinari Tabara^{9ABCD EFG}, Yasuji Komorizono^{10ABCD EFG}, Akinobu Taketomi^{11ABCD EFG}, Shuichi Matsumoto^{12ABCD EFG}, Tsutomu Tamai^{13ABCD EFG}, Toyokichi Muro^{14ABCD EFG}, Kazuhiko Nakao^{15ABCD EFG}, Kunitaka Fukuizumi^{16ABCD EFG}, Tatsuji Maeshiro^{17ABCD EFG}, Osami Inoue^{18ABCD EFG}, Michio Sata^{2ABCD EFG}

- ¹ Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, Omura City, Nagasaki, Japan
- ² Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume City, Fukuoka, Japan
- ³ Department of Surgery, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Chuo-ku, Fukuoka City, Fukuoka, Japan
- ⁴ 1st Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine, Hasama-machi, Yufu City, Oita, Japan
- ⁵ Department of Hepatology, Fukuoka Red Cross Hospital, Minami-ku, Fukuoka City, Fukuoka, Japan
- ⁶ Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Saga City, Saga, Japan
- ⁷ Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto City, Kumamoto, Japan
- ⁸ Department of Internal Medicine II, Miyazaki Medical College, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki, Japan
- ⁹ 3rd Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyusyu City, Fukuoka, Japan
- ¹⁰ Department of Hepatology, Nanpuh Hospital, Kagoshima City, Kagoshima, Japan
- ¹¹ Department of Surgery and Science, Graduate school of medical sciences, Kyushu University, Fukuoka City, Fukuoka, Japan
- ¹² Department of Internal Medicine, Fukuoka Tokusyuikai Medical Center, Kasuga City, Fukuoka, Japan
- ¹³ Digestive Disease and Life-Style Related Disease, Health Research Human and Environmental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima City, Kagoshima, Japan
- ¹⁴ Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Oita Medical Center, Oita City, Oita, Japan
- ¹⁵ Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki City, Nagasaki, Japan
- ¹⁶ Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, Fukuoka City, Fukuoka, Japan
- ¹⁷ 1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Nakagami-gun, Okinawa, Japan
- ¹⁸ Department of Gastroenterology, Nagasaki Rousai Hospital, Sasebo City, Nagasaki, Japan

Source of support: Departmental sources

Background:

Material/Methods:

Results:

Conclusions:

key words:

Summary

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan has still been increasing. The aim of the present study was to analyze the epidemiological trend of HCC in the western area of Japan, Kyushu.

A total of 10,010 patients with HCC diagnosed between 1996 and 2008 in the Liver Cancer study group of Kyushu (LCSK), were recruited for this study. Cohorts of patients with HCC were categorized into five year intervals. The etiology of HCC was categorized to four groups as follows; B: HBsAg positive, HCV-RNA negative, C: HCV-RNA positive, HBsAg negative, B+C: both of HBsAg and HCV-RNA positive, non-BC: both of HBsAg and HCV-RNA negative.

B was 14.8% (1,485 of 10,010), whereas 68.1% (6,819 of 10,010) had C, and 1.4% (140 of 10,010) had HCC associated with both viruses. The remaining 1,566 patients (15.6%) did not associate with both viruses.

Cohorts of patients with HCC were divided into six-year intervals (1996–2001 and 2002–2007). The ratio of C cases decreased from 73.1% in 1996–2001 to 64.9% in 2002–2007. On the other hand, B and -nonBC cases increased significantly from 13.9% and 11.3% in 1996–2001 to 16.2% and 17.6% in 2002–2007, respectively.

The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased after 2001 in Kyushu area. This change was due to the increase in the number and proportion of the HCC not only nonBC patients but also B patients.

hepatitis virus • hepatocellular carcinoma • Japan

Full-text PDF: <http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=881375>

Word count: 1778

Tables: 3

Figures: 2

References: 32

Author's address:

Hiroshi Yatsuhashi, Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, 2-1001-1 Kubara, Omura City, Nagasaki, Japan, e-mail: yatsuhashi@nmc.hosp.go.jp

BACKGROUND

The three leading causes of death in Japan are malignancy neoplasms, cardiovascular diseases, and cerebrovascular diseases. Since 1981, malignant neoplasms have been the leading cause of death in Japan. For the last 30 years, liver cancer has been the third leading cause of death from malignant neoplasms in men. In women, liver cancer has ranked fifth during the past decade [1]. Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 85% to 90% of primary liver cancers [2] and the age-adjusted HCC mortality rate has increased in recent decades in Japan [3]. Similarly, a trend of increasing rates of HCC has been reported from several developed countries in North America, Europe and Asia [4,5]. HCC often develops in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), excessive alcohol consumption, or nonalcoholic fatty liver disease. Of the hepatitis viruses which cause HCC, HCV is predominant in Japan [6–9].

Although the age-adjusted incidence of HCC has increased in Japan, sequential changes in etiology of HCC patients between 2001 and 2008 are not fully understood [10]. To clarify factors affecting epidemiological changes in Japanese HCC patients, especially the recent trend of HCC, we analyzed the epidemiological trend of HCC in the western area of Japan, Kyushu area.

MATERIAL AND METHODS

Patients

A total of 10,010 patients with HCC diagnosed between 1996 and 2008 in the Liver Cancer study group of Kyushu (LCSK), were recruited for this study. The diagnosis of HCC was based on AFP levels and imaging techniques including ultrasonography (USG), computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), hepatic angiography (HAG), and/or tumor biopsy. The diagnostic criteria for HCC were either a confirmative tumor biopsy or elevated AFP (≥ 20 ng/mL) and neovascularization in HAG and/or CT.

Etiology of HCC

A diagnosis of chronic HCV infection was based on the presence of HCV-RNA detected by polymerase chain reaction (PCR), whereas diagnosis of chronic HBV infection was based on the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg). The etiology of HCC was categorized to four groups as follows; **B**: HBsAg positive, HCV-RNA negative, **C**: HCV-RNA positive, HBsAg negative, **B+C**: both of HBsAg and HCV-RNA positive, **nonBC**: both of HBsAg and HCV-RNA negative.

Statistical analysis

The data were analyzed by the Mann-Whitney test for the continuous ordinal data, the χ^2 test with Yates' correction and the Fisher exact test for the association between two qualitative variables. The standard deviation was calculated based on the binomial model for the response proportion. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Clinical features of the studied patients

A total of 10,010 patients with HCC were diagnosed at our study group from 1996 to 2008. Table 1 show that the proportion of patients diagnosed with **B** was 14.8% (1,485 of 10,010), whereas 68.1% (6,819 of 10,010) had **C**, and an additional 1.4% (140 of 10,010) had HCC associated with both viruses. The remaining 1,566 patients (15.6%) did not associate with both viruses. In analysis of patients in HCC by category, the median age of patients at diagnosis of **B** was 57 years old significant younger than other types HCC (**C**: 69, **nonBC**: 70, **B+C** 65 years old).

As shown in Figures 1 and 2, the number and ratio of **B** cases remained unchanged from 1996 to 2001 and thereafter increased and plateaued, whereas **C** rapidly increased from 1996 to 2000 and thereafter decreased and plateaued. In addition, the number and ratio of the **nonBC** cases has increased continued gradually and continued in this study period.

Change of etiology in patients with HCC during the period 1996–2007 with 6-years intervals

Cohorts of patients with HCC were divided into six-year intervals (1996–2001 and 2002–2007). Table 2 show that the incident rate of **C** decreased significantly from 73.1% in 1996–2001 to 64.9% in 2002–2007 (1996–2001 vs. 2002–2007, $p < 0.001$). On the other hand, the incident rate of **B** and **nonBC** increased significantly from 13.9% and 11.3% in 1996–2001 to 16.2% and 17.6% in 2002–2007, respectively. Not only the incident rate but also number of **B** and **nonBC** became larger in same 6 years periods.

Table 3 shows that male/female ratio of **C** and **nonBC** decreased significantly from 2.2 and 4.0 in 1996–2001 to 1.8 and 2.7 in 2002–2007, respectively ($p < 0.001$). The ratio became clearly smaller, indicates an increase in female patients with **C** and **nonBC**. On the other hand, the male/female ratio of **B** patients did not significantly change during the period. The median age at diagnosis of **B**, **C**, and **nonBC** in six-year intervals were significant increase from 56 to 58, from 67 to 71 and from 68 to 71 years of age during the period.

DISCUSSION

Our study was the twenty-three major liver center-based study designed to examine the sequential change in the background of HCC patients during the past 13 years, 1996–2008. More than 80% of our patients had chronic HBV or HCV infections. During this observation period, the number and proportion of HCC-C reached a peak in 2000 and thereafter decreased and became stabilized. Previous studies from Japan reported that the proportion of the HCC patients with HCV infection had been increased and reached a plateau in the period of 1981–2001 [1,3,10–12]. However, in our study, the number and proportion of the HCC patients with HCV infection cases decreased in 2001–2008. The reason may be explained as follows; interferon therapy for chronic hepatitis C may have been associated with a decreased incidence of HCC [13–17]. Oral supplementation with a oral branched-chain amino acids has been useful in the prevention HCC [18]. Finally, the chronically HCV-infected

Table 1. The characteristic of HCC patients during the period of 1996–2008.

Age (y.o.)	B		C		nonB		B+C		Total
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
0–	1	0	0	1	0	0	0	0	2
10–	4	1	0	0	0	2	0	0	7
20–	6	2	1	0	1	1	0	0	11
30–	31	5	4	0	11	3	2	0	56
40–	204	22	130	12	32	15	12	0	427
50–	507	66	728	145	167	32	31	6	1,682
60–	287	118	1836	741	411	102	35	13	3,543
70–	140	64	1775	947	483	133	22	14	3,578
80–	9	18	271	214	97	65	1	4	679
90–	0	0	9	5	9	2	0	0	58
Total	1,189	296	4,754	2,065	1,211	355	103	37	10,010
	1,485 (4.8%)		6,819 (68.1%)		1,566 (15.6%)		140 (1.4%)		
Median	57	63	67	70	68	70	61	68	67
	57		69		70		65		
Mean	56	64	68	71	69	71	62	68	67
	58		68		68		63		
Range	1–87	14–89	27–94	0–93	28–96	17–90	36–82	55–82	0–96
	1–89		0–94		17–96		36–82		

Age: B vs. C $p \leq 0.001$; B vs. B+C $p \leq 0.001$; B vs. nonBC $p \leq 0.001$; C vs. BC $p \leq 0.001$; C vs. nonBC $p = 0.043$; BC vs. nonB+C $p \leq 0.001$. IQR – interquartile range; SD – standard deviation.

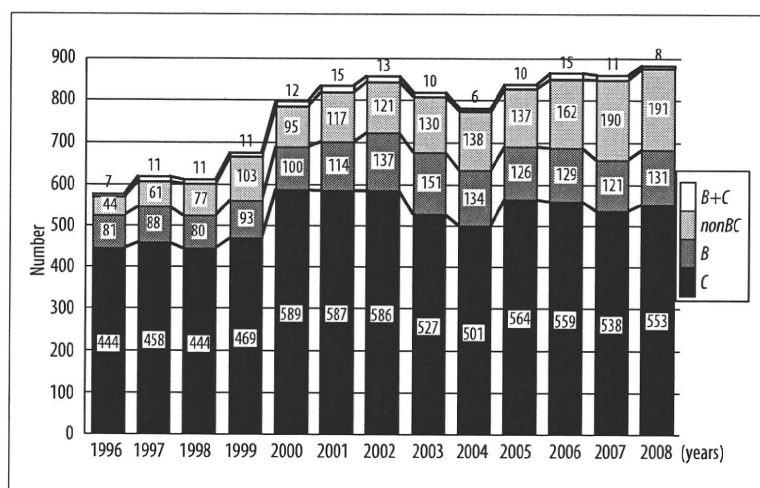


Figure 1. Sequential changes in the number of HCC patients categorized by etiology during the period 1996–2008.

population is aging in Japan. Yoshizawa et al. reported that age-specific prevalence for the presence of HCVAb among ~300,000 voluntary blood donors from Hiroshima in 1999 clearly increased with the age, reaching the highest proportion of 7% in individuals who were more than 70 years old [10,19]. In this study, the median age of the HCC patients with HCV infection steadily increased from 67 to 71 years of age during the studied period. In a word, HCV infected

people become older with years in Japan and they were regarded as a high risk for HCC.

The prevalence rate of HBV in Kyushu area has been reported to be higher than other area in Japan [1]. In Kyushu area, 95% of patients with chronic HBV infection had HBV genotype C except for Okinawa [20]. HBV genotype C is thought to be associated with higher incidence of HCC

PH

PERSONAL ONLY

PH9

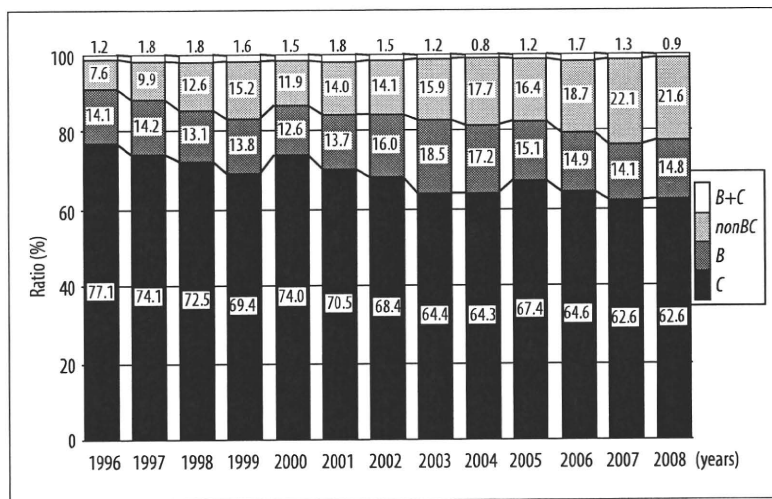


Figure 2. Sequential changes in the ratio of HCC patients categorized by etiology during the period 1996–2008.

Table 2. Change of etiology in patients with HCC during the period 1996–2007 with 6-years intervals.

Period	1996–2001	2002–2007	P value
Number	3,023	4,173	
Sex			
Male	2,162	2,849	
Female	861	1,324	
Ratio (male/female)	2.5	2.2	0.003
Age (y.o.) (IQR)	66 (14)	69 (12)	<0.001
Hepatitis virus (%)			
B	13.9	16.2	
C	73.1	64.9	
B+C	1.7	1.3	
nonBC	11.3	17.6	0.001

QR – interquartile range.

compared with other HBV genotypes [21]. In the present study, the incident rate of HCC patients with HBV infection became larger in this study period. To explain this change, we must consider from two viewpoints. The one is that the number of patients with HCC caused by HCV infection decreased, the other is that the proportion of chronic HBV infected patients who have reached the age of developing HCC is relatively high as described below.

Nationwide health survey for HBsAg in the over 40 years of age population had been done between 2002 and 2006 in Japan. This survey reports indicated that the average HBsAg prevalence was 1.2% in the total Japanese population patients with chronic HBV infection [10] and the age-specific prevalence of HBsAg was higher in the group aged between 50 (1.4%) and 55 years (1.5%). In the HCC patients with HBV genotype C, the mean age was 55 years in Japan [20]. This overlap between age-specific prevalence and hepatocellular carcinogenic age would be associated with the increase of HCC patients with HBV infection. Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor (NARTI) therapy effectively reduces the incidence of HCC in chronic hepatitis B patients [22,23]. However, Interferon therapy for

Table 3. The median age and male/female ratio of HCC patients during the period of 1996–2007.

Period	1996–2001	2002–2007	P value
B			
Age (y.o.) (IQR)	56 (14)	58 (15)	0.001
Sex			
Male	331	519	
Female	88	157	
Ratio (male/female)	3.8	3.3	0.391
C			
Age (y.o.) (IQR)	67 (9)	71 (11)	<0.001
Sex			
Male	1,524	1,753	
Female	687	955	
Ratio (male/female)	2.2	1.8	0.002
nonBC			
Age (y.o.) (IQR)	68 (12)	71 (13)	<0.001
Sex			
Male	273	534	
Female	69	201	
Ratio (male/female)	4.0	2.7	0.012

QR – interquartile range.

chronic hepatitis C started from 1992, whereas NARTI therapy for HBV started from 2000 in Japan [24,25]. Hence, HBV associated HCC will probably decrease in Japan during the next 10 to 20 years.

The survey of HCC patients associated with nonBC infection in Japan was conducted by Inuyama Hepatitis Research Group from 1995 to 2003. The ratio of HCC patients with nonBC accounted 9.3% [1]. In the present study, the ratio of HCC patients with nonBC was 14.1%. Furthermore, the number and the proportion of HCC patients with nonBC have been gradually increasing in the periods. The current two studies account for the increase in number and proportion of HCC patients with nonBC. First, Lai et al. reported